

**Die Leistungsfähigkeit des
Bacto-Strip-Verfahrens
in der Diagnostik von
Harnwegsinfektionen im Vergleich
mit herkömmlichen Methoden**

Sigrid Pfeffer

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 22 17 77



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES
BACTO - STRIP - VERFAHRENS
IN DER DIAGNOSTIK VON HARNWEGSINFEKTIONEN IM VERGLEICH
MIT HERKÖMMLICHEN METHODEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Pfeffer
aus Passau

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1959

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	5
B) MATERIAL UND METHODIK	6
1. Grundlagen des Bacto-strip-Verfahrens	6
2. Technik des Bacto-strip-Verfahrens	8
3. Herkunft und Untersuchungsgang der geprüften Harnproben	11
4. Handhabung des Plattenkulturverfahrens	12
5. Durchführung der Griess'schen Probe	12
6. Herstellung des Harnsediments	13
7. Einstellung der H^+ - Konzentration	13
C) ERGEBNISSE	14
I. Vergleichsuntersuchungen von Bacto-strips mit und ohne p_H -Einstellung	14
II. Ergebnisse der Bacto-strip-Methode unter Zugrundelegung der Keimzahl coliformer Bakterien auf Gassneragar	17
1. Quantitative Anzeige der Streifen	17
2. Verhältnis der Streifenbefunde zu denen des Plattenkulturverfahrens	18
3. Anzeige in den Verdünnungen	20
4. Ergebnis der mit Milchstreifen untersuchten Harne	21
5. Versuche mit künstlich beimpften Harnproben	22
III. Ergebnisse der Griess'schen Probe im Vergleich mit dem Plattenkulturverfahren	25

	Seite
1. Eigene Resultate mit der Griess'schen Probe	25
2. Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Klinik und den eigenen Resultaten	25
IV. Die Bakterienbefunde im Harnsediment in Relation zu den Ergebnissen der quantitativen Keimauswer- tung im Plattenkulturverfahren	26
V. Vergleichende Zusammenstellung der Ergebnisse der verschiedenen angewandten Methoden	28
D) DISKUSSION DER ERGEBNISSE	29
E) ZUSAMMENFASSUNG	37
F) LITERATURVERZEICHNIS	39

A) EINLEITUNG

Für den Behandlungserfolg akuter Harnwegsinfektionen ist neben einer wirksamen Therapie, wie sie durch die Entdeckung der Sulfonamide und Antibiotica möglich geworden ist, vor allem eine rechtzeitige und exakte Diagnosestellung von ausschlaggebender Bedeutung. Die heute allgemein angewandten bakteriologischen Untersuchungsmethoden erweisen sich jedoch noch als sehr verbesserungsbedürftig, besonders wenn Anspruch auf gleichzeitige Erfüllung dieser Bedingungen erhoben wird.

Der Forderung nach einer gezielten und schnell einsetzenden Therapie bei akuten Infektionen, die wegen der möglichen verhängnisvollen Komplikationen (23) heute allgemein als notwendig erachtet wird, steht die Tatsache gegenüber, dass die Ergebnisse des Erregernachweises meist erst mit einer Verzögerung von mehreren Tagen in die Hand des Therapeuten gelangen. Dieser Umstand spielt zumal für kleinere Landkrankenhäuser eine Rolle, die das Untersuchungsmaterial oft in weit entfernte bakteriologische Laboratorien einsenden müssen. Ein nicht unerheblicher Nachteil besteht ausserdem darin, dass dann eine bindende Aussage über den Grad der Bakteriurie kaum mehr gemacht werden kann, da sich die vorhandenen Keime in der Zeit zwischen Einsendung und Ansetzen der Kulturen in nicht berechenbarem und von verschiedenen Faktoren abhängigem Umfange vermehren können. So können sich unter Umständen die auch im steril entnommenen Harn stets in geringer Zahl vorhandenen Keime so stark vermehren, dass eine Bakteriurie vorgetäuscht wird. Andererseits kann möglicherweise eine qualitative Verschiebung in der Zusammensetzung der Erreger eintreten derart, dass der Haupterreger durch andere, unempfindlichere und zunächst in der Minderzahl vorhandene Begleiterreger überwuchert wird, wenn dies auch praktisch geringere Bedeutung haben dürfte.

Eine quantitative Beurteilung der Keimmenge aus dem Sediment weist aber gleichfalls zahlreiche Fehlerquellen auf; noch weniger ist es statthaft, aus dem Verhalten der Leukozyten im Sediment auf den Grad der Bakteriurie zu schliessen (23).

Aus diesen Gründen hat es nicht an Versuchen gefehlt Schnellverfahren, zumindest als zusätzliche Hilfsmethoden, in die Harndiagnostik einzuführen. Im Vordergrund der Bemühungen stand dabei die Entwicklung einer Methode zum Nachweis von Colibakterien (2, 33, 43), die nach Meinung verschiedener Autoren (23, 40) den häufigsten Erreger bei Infektionen der Harnwege darstellen sollen. Dabei geht die erzielte Schnelligkeit jedoch sehr oft auf Kosten der Genauigkeit. Ein Schnellverfahren auf neuartiger Grundlage ist die von FÖRG (7, 8, 9, 10) entwickelte Bacto-strip-Methode zum Nachweis coliformer Keime in Milch, Wasser, Galle und Urin. Da diese Methode trotz gewisser Einwendungen von anderer Seite (29) erfolgversprechend schien, wurde sie in eigenen Untersuchungen unter vergleichsweiser Heranziehung der Standardmethoden und vergleichender Auswertung der Griess'schen Probe und der Sedimentbefunde auf ihre Brauchbarkeit erprobt.

B) MATERIAL UND METHODIK

1. Grundlagen des Bacto-strip-Verfahrens

Das Bacto-strip-Verfahren (7, 8, 9, 10, 11) beruht auf der Verwendung von Spezialfilterpapier als Träger von Nährsubstrat und Indikator für den bakteriellen Nachweis. Die Idee, hierfür Papier zu verwenden, ist nicht neu; so wurde z.B. von KISSKALT 1943 ein ähnliches Verfahren beschrieben (19). Er vermied allerdings eine direkte Berührung von Bakterien und Filterpapier, indem er beide durch eine semipermeable Membran voneinander trennte, wogegen beim Papierstreifenverfahren die Bakterien direkt in die Maschenräume des Papierfasernetzes aufgenommen und dort durch die Verquellung der Fasern bei Benetzung örtlich fixiert werden.

Nach den Angaben der Herstellerfirma muss der verwendeten Papierfaser auf Grund reduzierend wirkender Aldehydgruppen chemische Aktivität zugesprochen werden; aus endständigen Carboxylgruppen der Fibrillen resultiert eine negative Ladung des Streifens. Diese Tatsachen mussten

bei der Zusammensetzung des Nährmediums Berücksichtigung finden; die in ihm enthaltenen Kationen werden von der negativ geladenen Bakterienzelle aus der Umgebung absorbiert (9).

Zur besseren Sichtbarmachung der Keime und zugleich als weitgehend elektive Substanz für coliforme Bakterien ist dem Streifen eine besonders modifizierte TTC (= Triphenyltetrazoliumchlorid) - Verbindung zugesetzt. Die Tetrazoliumsalze wurden von PECHMANN (27) im Jahre 1894 entdeckt und von KUHN und JERCHEL (16) 1941 erstmals auf ihre Anwendungsmöglichkeit als Redoxindikatoren in biologischen Versuchen überprüft. Seitdem folgten zahlreiche weitere Untersuchungen (5, 20, 33, 34, 35, 36, 37, 42). Der zugrundeliegende chemische Vorgang ist die Reduktion des farblosen, wasserlöslichen TTC zu tiefrotem, lipidlöslichem Formazan, das intrazellulär, d. h. direkt im Bakterienleib gespeichert wird (42). Infolge der Wasserunlöslichkeit des Formazans wird eine Diffusion in die Umgebung verhindert.

Nach den Untersuchungen von WUNDT wirkt das TTC in einer für die einzelnen Bakterienarten verschiedenen hohen Konzentration bakterizid. Er fand für die untersuchten Bakterienarten eine Schwankungsbreite der Empfindlichkeit gegenüber der wachstumshemmenden Wirkung des TTC zwischen Verdünnungen von 1 : 50 und 1 : 20.000, während die Grenzwerte für die Formazanbildung zwischen einer Verdünnung des TTC von 1 : 100 und 1 : 40.000 variierten. Daraus ergibt sich, dass die Reduktion der Tetrazoliumsalze zu Formazan zwar eine unspezifische, an die Zelle gebundene Leistung ist, die nach WUNDT von allen lebenden Zellen durchgeführt werden kann, dass aber bei einer bestimmten Konzentration des TTC ein gewisses selektives Wachstum zumindest jener Arten möglich sein muss, die eine grössere Resistenz gegen Tetrazoliumsalze aufweisen. Dazu gehören auch die Coli-Aerogenes-Bakterien (35). Allerdings kann auch ein noch sorgfältig abgestimmter TTC-Gehalt nicht als ideales Differentialdiagnostikum gewertet werden; denn die optimalen Bedingungen für Wachstum und Selektivität lassen sich nie völlig in Übereinstimmung bringen, zumal auch die Gruppe der coliformen Bakterien wiederum in Stämme mit einer verschiedenen hohen Empfindlichkeit gegen TTC-Verbindungen zerfällt. In Konzentrationen also, die mit Sicherheit nicht erwünschte Keime ausschalten, werden auch die weniger resistenten Stämme der Coli-Aerogenes-Bakterien bereits gehemmt werden. Es muss daher als Kompromisslösung zugunsten eines möglichst quantitativen

Wachstums coliformer Keime das gelegentliche Anzeigen anderer Keime in Kauf genommen werden (20, 35, 37).

Die spezifische Saugfähigkeit der Streifen soll die Entnahme einer bestimmten Flüssigkeitsmenge ermöglichen (z.B. 1,0 oder 0,1 ml), so dass zwischen dieser und der Nährbodenkonzentration immer ein konstantes Verhältnis erreicht wird. Die Fehlergrenze der aufgesaugten Flüssigkeitsmenge beträgt für die 1,0 ml Streifen $\pm 0,05$ ml nach FÖRG (9).

2. Technik des Bacto-strip-Verfahrens

Die Handhabung des Verfahrens ist praktisch und einfach gelöst. Der Kunststoffbeutel, der den Bacto-strip steril und luftdicht umschliesst, wird an seinem oberen Ende, d.h. dort, wo der Streifen mit einem kleinen Abriss versehen ist, mittels einer Schere eröffnet. Mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand fasst man die beiden seitlichen Falze so, dass der Beutel zu einem röhrenförmigen Behälter umgewandelt wird und sich der Streifen mit einer Pinzette oder mit Daumen und Zeigefinger der anderen Hand leicht herausnehmen lässt. Er wird nun vorsichtig bis zur Perforierung kurz in den zu untersuchenden Harn eingetaucht; ein eventuell noch anhaftender Tropfen wird durch kurzes Schütteln entfernt. Darauf gibt man den Streifen in den senkrecht gehaltenen, entfalteten Beutel zurück, möglichst ohne dabei dessen Wand zu berühren, presst ihn durch Ausstreichen mit Daumen und Zeigefinger fest an die Hülle an (dieser enge Kontakt zwischen Streifen und Beutel ist eine Voraussetzung für das Wachstum der Bakterien) und trennt den oberen Teil des Streifens an der Perforierungsstelle ab. Dann klemmt man den Beutel an dem aufgeschnittenen Ende fest zwischen 2 Objektträger ein und zieht den überstehenden Rand, der etwa 5 mm betragen soll, kurz durch die Sparflamme eines Bunsenbrenners, wodurch ein vollkommen luftdichter Verschluss erreicht wird.

Wegen der Lichtempfindlichkeit der TTC-Verbindungen (10, 33) dürfen die Bacto-strips nur im Dunklen aufbewahrt werden, weil sonst eine diffuse Rötung auftritt und der Streifen dadurch unbrauchbar wird. Da eine sofortige Bebrütung bei einer Bebrütungsdauer von 8 - 10 Stunden in der Praxis oft nicht möglich ist, und sich auch für die eigenen Versuche zeitlich als sehr ungünstig erwies, musste eine Lösung gefunden werden, um die

Zwischenzeit zwischen Einhängen der Streifen und Bebrütung zu überbrücken.

Es wurden zweierlei Streifen ausprobiert: weisse, besonders für die Untersuchung coliformer Keime in Milch oder Milchprodukten gedachte Streifen, und speziell für Harnuntersuchungen hergestellte gelbe Streifen. Bei den ersten Versuchen mit den weissen Streifen wurden die Bactostrips für etwa 12 Stunden in den Eisschrank gegeben und dann bebrütet. Es bestand der Eindruck, dass die schlechteren Ergebnisse gegenüber den 212 Hauptversuchen, bei denen die Streifen für die gleiche Zeit in einer dunklen Schublade bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurden, wohl zum Teil auf eine zu starke Hemmung der Bakterien bei der niederen Eisschranktemperatur zurückzuführen sein dürften. Eine eindeutige Aussage kann allerdings nicht gemacht werden, da keine vergleichenden Untersuchungen durchgeführt wurden, ausserdem sind möglicherweise noch die Verwendung der nicht spezifisch für Harnuntersuchungen geeigneten weissen Streifen, sowie der saure p_H -Wert (s.a. Tab. I) als weitere ungünstig beeinflussende Faktoren anzuschuldigen. FUTSCHIK fand keine wesentlichen Unterschiede der Ergebnisse bei sofortiger Bebrütung und Aufbewahrung bei Eisschranktemperatur über Nacht (12). Zweifellos ist aber die sofortige Bebrütung, wenn möglich, in jedem Falle vorzuziehen.

Natürlich verkürzt sich nach zeitweiser Lagerung bei Zimmertemperatur die von FÖRG (9) angegebene Aufbewahrungsdauer im Brutschrank (bei 37°C) von 8 - 10 auf ca. 4 - 6 Stunden.

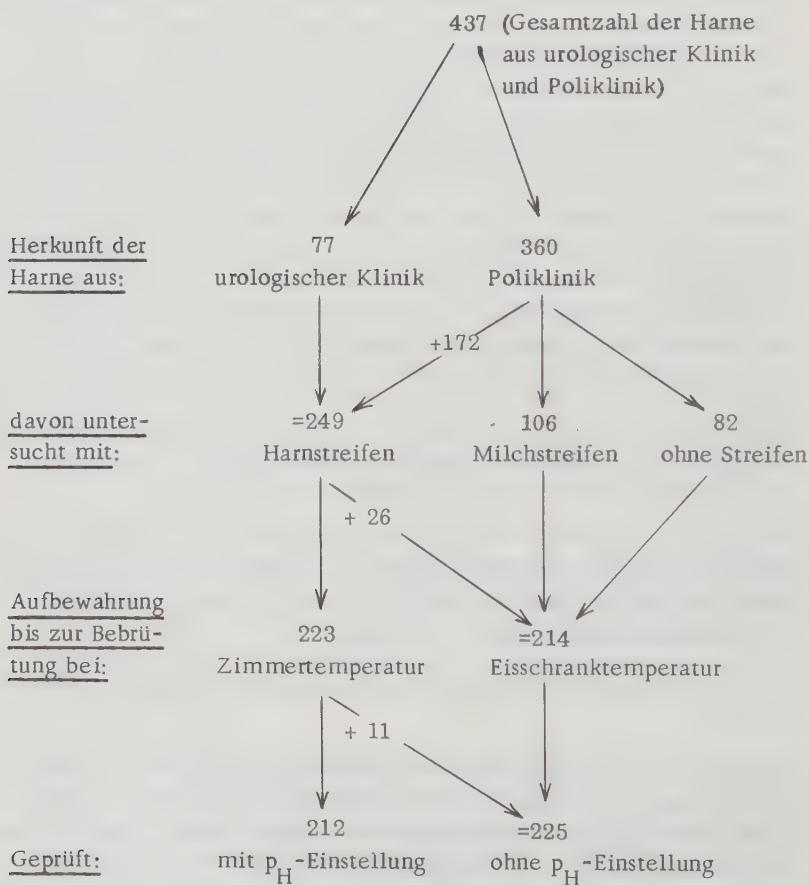
Bei geringem Coligehalt entstehen auf dem Streifen punktförmige scharf abgegrenzte Einzelkolonien und zwar meist auf beiden Seiten des Streifens, so dass man die Kolonien am besten im durchscheinenden Licht auszählt um sie möglichst vollständig zu erfassen.

Die Grenze der Zählbarkeit liegt bei den 1,0 ml Streifen bei 300 - 350 Kolonien.

Bei höherem Colititer des Harns zeigt der Streifen eine totale violettrote Verfärbung, deren Farbintensität mit steigendem Keimgehalt zunimmt, so dass daraus eine annähernde quantitative Beurteilung möglich ist. Die Bewertung erfolgte bei Vorliegen zählbarer Einzelkolonien unter Angabe der Zahl, im übrigen je nach dem Grad der Verfärbung mit ++++ (= tief violettrote Verfärbung), +++ (= burgunderrote Verfärbung), ++ und + (= schwach violettrote Verfärbung).

TABELLE I

Übersicht über die im Laufe der Untersuchungen vorgenommenen Modifizierungen in der Durchführung der Untersuchungen:



Verlaufene, d. h. fleckförmige Kolonien als Folge einer Überbrütung können unter Umständen eine totale Verfärbung des Streifens vortäuschen. Es kommt dabei unter der Hitzewirkung zu einem Platzen des Bakterienleibes, wodurch das Formazan frei wird und in die Umgebung diffundiert (10). Um dies zu vermeiden, ist eine mehrmalige Kontrolle des Streifens während der Bebrütung (etwa in stündlichem Abstand) anzuraten. Wird die oben angegebene Bebrütungszeit wesentlich überschritten, so können auch noch andere Keime als Formazanbildner wirksam werden.

3. Herkunft und Untersuchungsgang der geprüften Harnproben

Insgesamt wurden 501 Harnproben untersucht. 360 Proben stammten wahllos aus dem täglich anfallenden ambulanten Untersuchungsmaterial der Medizinischen Poliklinik der Universität München, bei den restlichen 77 Proben handelte es sich um Katheterharne von stationären Patienten der Münchner Urologischen Universitätsklinik. Von letzterer wurden einige Harne gleicher Patienten mehrmals an aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. In den restlichen 64 Fällen wurden filtersterilisierte Harne künstlich mit Bakterienstämmen verschiedener Artzugehörigkeit infiziert.

Die untersuchten Harne wurden in der Klinik in sterile Reagenzgläser abgefüllt und steril verschlossen. Von allen Harnen wurden zur Erprobung der Leistungsfähigkeit der Streifenmethode Paralleluntersuchungen mit den Standardnährmedien vorgenommen; ausserdem wurde die Griess'sche Probe durchgeführt. Bei positivem Ausfall der Nitratreduktionsprobe wurden Harnverdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt (1 : 100, 1 : 1000, und 1 : 10.000), welche dann dem gleichen Untersuchungsgang wie die unverdünnten Harnproben unterworfen wurden.

Nach einheitlicher Methode, d. h. mit p_H -Einstellung und ca. 12-stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur bis zur Bebrütung, wurden 212 Harnstreifen geprüft, desgleichen die künstlich infizierten Harne. In 357 Fällen liegen zusätzlich Sedimentbefunde (s. a. Tab. I) des poliklinischen Labors vor.

4. Handhabung des Plattenkulturverfahrens

Als Bezugsindex für das Coli-Aerogeneswachstum auf den Streifen und die Beurteilung der Griess'schen Reaktion wurde die Colizahl auf dem Wasserblau-Metachromgelbagar nach Gassner gewertet.

Mit einer sterilen Pipette wurden jeweils 0,1 ml des unverdünnten Harns aus dem Reagenzglas entnommen und mit einem sterilen Glasspatel auf der Agaroberfläche verteilt. Gleichzeitig wurde je Probe eine gewöhnliche Nähragarplatte beimpft, um auf diese Weise auch grampositive Keime zu erfassen, die mitunter auch als Infektionserreger bei Erkrankungen der Harnwege anzutreffen sind, so vor allem Streptokokken und Staphylokokken. Die auf den Nährmedien nicht als typisch anzusprechenden Kolonien wurden noch einer biochemischen Differenzierung unterzogen.

Ein dichter Bakterienrasen wurde mit +++, eine stellenweise Rasenbildung mit ++ und Koloniezahlen von über 1000 bis zur Grenze der Zählbarkeit mit + bezeichnet. Kolonienzahlen unter 1000 wurden mit Hilfe einer besonderen Zählvorrichtung ausgezählt.

5. Durchführung der Griess'schen Probe

Als bekanntes Schnellverfahren zum Coli-Aerogenesbakteriennachweis wurde auch die Griess'sche Probe (2, 43) vergleichend durchgeführt. Sie ist ein indirektes Nachweisverfahren im Gegensatz zur direkten Zählmethode des Bacto-strip- und Plattenkulturverfahrens und beruht im Prinzip auf der Reduktion von Nitrat zu Nitrit durch die Coli-Aerogenesbakterien. Die Nitritbildung ist jedoch nicht spezifisch für *E. coli* sondern kann auch noch durch zahlreiche andere, vor allem gramnegative Keime, erfolgen (17, 18, 40).

Die Griess'sche Probe wurde in der Form durchgeführt, in der sie an den meisten Kliniken allgemein üblich ist: von der nach Vorschrift zubereiteten Lösung wurde ca. 1/2 ccm in ein sauberes Reagenzglas gegeben, dazu die doppelte Menge Harn. Der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der Probe in der Poliklinik und der eigenen Untersuchung

betrug maximal drei Stunden. Das Ablesen der Verfärbung erfolgte nach Durchschütteln und kurzem Stehen mit der Bezeichnung +++ (= kirschrote Verfärbung) ++ (= intensive rosarote Verfärbung) und + bzw. (+) (= schwach rosa Verfärbung).

6. Herstellung des Harnsediments

Von den in der Poliklinik erhobenen Sedimentbefunden war für die eigenen Untersuchungen vor allem der Bakteriengehalt von Interesse. Das Zentrifugat wurde so gewonnen, dass zehn ccm Harn einer Probe zehn Minuten lang bei einer Umdrehungszahl von 1500 pro Minute zentrifugiert wurden. Nach Abgiessen der überstehenden Flüssigkeit wurde ein Tropfen des Sediments auf einen Objektträger gegeben und mit einer 250-fachen Vergrößerung mikroskopisch untersucht.

Es wurde nur der Bakterienbefund als solcher vermerkt, eine Differenzierung zwischen Stäbchen und Kokken wurde nicht getroffen. Die Bewertung erfolgte wiederum mit ++++ (= massenhaft Bakterien) +++ (= zahlreiche Bakterien) + und (+) (= vereinzelte Bakterien) pro Gesichtsfeld.

7. Einstellung der Wasserstoffjonenkonzentration

Die Wasserstoffjonenkonzentration des Harns liegt normalerweise im leicht sauren Bereich. Während für die ersten Versuche die H-Jonenkonzentration des Harns unverändert belassen wurde, erwies es sich im Laufe der Untersuchungen schliesslich als vorteilhafter, den p_{H} -Wert auf den Neutralpunkt einzustellen, nachdem eigene vergleichende Untersuchungen in Übereinstimmung mit den Feststellungen anderer Autoren ergeben hatten, dass die Reduktion des TTC durch ein saures Milieu gehemmt wird.

Dabei ergab sich erfahrungsgemäss, dass bei dreiviertelvollem Reaganzglas (= 15 ccm) ein Tropfen einer 8 %igen NaOH zugesetzt werden muss, um den p_{H} -Wert um 0,2 Einheiten zu erhöhen bzw. die Wasserstoffjonenkonzentration um diese Grösse zu verringern. Betrug also z.B. die mit dem Indikatorpapier anfangs festgestellte H-Jonenkonzentration des unverdünnt-

ten Harns 5,2 Einheiten, so mussten bis zum Neutralpunkt ungefähr acht bis neun Tropfen zugegeben werden.

Bei starkem Niederschlag von Ziegelmehl (saures, harnsaures Na oder K) erhöhte sich der Zusatz von Natronlauge entsprechend.

Für die Verdünnungen genügte ein Tropfen einer 0,68 %igen NaOH, um die Reaktion auf den Neutralwert einzustellen, falls für die Verdünnung bereits eingestellter Harn verwendet wurde.

Seltener zeigten die Urine alkalische Reaktion. Um gleiche Versuchsbedingungen zu erhalten, wurden auch diese Harne mit verdünnter Säure auf $p_H = 7$ eingestellt.

C) E R G E B N I S S E

I. VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN VON BACTO-STRIPS MIT UND OHNE p_H -EINSTELLUNG

Um den Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf die Streifenanzeige zu überprüfen, wurden in 53 Versuchsreihen Bacto-strips vergleichend in p_H -eingestellten und unveränderten Harn eingehängt. Die entsprechenden Platten wurden allein mit dem nichteingestellten Harn beschickt in der Annahme, dass die Zugabe der wenigen Tropfen Lauge (bzw. Säure) die Keimverteilung kaum beeinträchtigen dürfte. Die von einem Teil der 53 Harnproben angelegten 32 Verdünnungen (10^{-1} und 10^{-3}) wurden ebenfalls vergleichend untersucht und die Ergebnisse in folgende Einstellung miteinbezogen.

Resultate:

1. 34 mal zeigten die Streifen zählbare Kolonien an.

Die nähere Differenzierung ergab bei vergleichender Gegenüberstel-

lung der Bacto-strips, welche mit dem sauren (= unverändert belassenem Harn) und denjenigen, welche mit dem neutralen (= auf $p_H = 7$ eingestellten Harn) geprüft wurden:

- a) in 13 Fällen eine Mehranzeige von minimal 2 bis maximal 25 Kolonien bei Einstellung der Wasserstoffionenkonzentration des Harns auf den Neutralwert.
- b) In zwölf Fällen eine Mehranzeige von minimal 31 bis maximal 365 Kolonien bei neutralem p_H -Wert des Harns.
- c) In neun Fällen eine Mehranzeige von minimal eins bis maximal 98 Kolonien bei unverändertem p_H -Wert.

Ein Vergleich mit den im Plattenkulturverfahren erhaltenen Keimzahlen ergab in sieben Fällen eine bessere zahlenmässige Übereinstimmung mit den Kolonienzahlen derjenigen Streifen, welche mit unverändertem Harn geprüft wurden. In den übrigen Fällen war die Genauigkeit der mit eingestelltem Harn untersuchten Streifen grösser.

2. 34 mal zeigten die Streifen eine uniforme violettrote Färbung.

Es liessen sich dabei vier Gruppen abgrenzen:

- a) In vier Fällen zeigten die mit dem eingestellten Harn geprüften Streifen eine sehr viel intensivere Rotfärbung als die Vergleichsstreifen und es fiel ein gelblicher Farbeinschlag auf. Zugleich war auch eine grosse Diskrepanz zu den im Plattenverfahren ermittelten Colikeimzahlen festzustellen. Die Keimdifferenzierung im Plattenkulturverfahren ergab in allen vier Fällen eine starke Mischflora mit *Proteus vulgaris*.
- b) In sieben Fällen Mehranzeige bei Einstellung des p_H -Wertes gegenüber den nicht eingestellten Urinen in Übereinstimmung mit dem Plattenbefund.

Die mit dem sauer reagierenden Harn geprüften Streifen wiesen dabei stark abweichende Befunde auf; in einem Fall zeigte der Streifen keine Färbung bei einem Plattenwachstum von ++++ und einer ++++ Verfärbung des Vergleichsstreifens, in den anderen Fällen zeigten die Streifen nur eine schwache Rötung bei massivem Plattenbefund und starker Rotfärbung des mit eingestelltem Harn geprüften Vergleichsstreifens.

- c) In zwei Fällen Mehranzeige bei unverändert belassenem p_H -Wert gegenüber den neutralen Urinen in Übereinstimmung mit dem Coli-Aerogeneswachstum auf Gassneragar.
- d) In 21 Fällen ungefähr übereinstimmende Verfärbung beider Streifen.
Einmal war die Platte dabei nicht bewachsen bei dunkelviolettroter Farbtönung beider Streifen und 2 mal zeigten die Streifen geringer an, als nach dem Plattenbefund zu erwarten war.

3. 17 mal waren beide Streifen nicht verfärbt.

Dabei waren:

- a) in 16 Fällen auch die Platten nicht bewachsen, während
- b) in einem Fall 26 Kolonien coliformer Bakterien auf der Platte auszählbar waren.

Über die prozentuale Verteilung der routinemässig gemessenen p_H -Werte auf den sauren und alkalischen Bereich soll die folgende Zusammenstellung Aufschluss geben:

a) Poliklinikharn:

	Zahl der Proben = in %		Griess- pos.	Griess- neg.
$p_H = 4, 8-6, 9$	321	89,2%	113	208
$p_H = 7, 0$ und darüber	39	10,8%	7	32
Gesamtzahl:	360	100,0%		

b) Katheterharn:

$p_H = 4, 8-6, 9$	42	54,5%	25	17
$p_H = 7, 0$ und darüber	35	45,5%	24	11
Gesamtzahl:	77	100,0%		

Aus der Tabelle lässt sich ausserdem entnehmen:

1. Von den Katheterharnen liegt der p_H -Wert in einem ca. vierfach höheren Anteil der Fälle im neutralen und alkalischen Bereich, dagegen weisen die Poliklinikharne im sauren p_H -Bereich einen ungefähr um das eineinhalbfache grösseren Betrag auf. Es muss dazu erwähnt werden, dass die Katheterharne zum überwiegenden Teil von Patienten mit klinisch manifesten und meistens bereits behandelten Harnwegsinfektionen stammten.
2. Der prozentuale Anteil der Griess-positiven und Griess-negativen Proben im neutralen und alkalischen Bereich ist mit 22,5 % und 19,1 % ungedähr gleich gross. Dies bestätigt, als Nebenfund, die von THIELE und DECKART erstmals nachgewiesene Unabhängigkeit der Griess'schen Reaktion von der Säurebildung (40).

II. ERGEBNISSE DER BACTO-STRIP-METHODE UNTER ZUGRUNDELEGUNG DER KEIMZAHL COLIFORMER BAKTERIEN AUF GASSNERAGAR

1. Setzt man die auf Gassneragar ermittelte Keimzahl = 100, so konnten von 42 unverdünnten Proben, die bei erfolgtem Wachstum sowohl auf dem Streifen als auch auf dem Gassneragar gut auszählbare Kolonien ergaben, folgende Prozentsätze an Coli-Kolonien auf den Bacto-strips erhalten werden:

α	In 5 Fällen:	129 % (Mittelwert)
β	In 21 Fällen:	15,3 % (Mittelwert)
γ	In 12 Fällen war die Gassnerplatte nicht bewachsen, dagegen konnten auf den Streifen acht Kolonien im arithmetischen Mittel ausgezählt werden (Grenzwerte 1 und 20).	
δ	In 2 Fällen wuchs auf der Platte je eine Kolonie, die Streifen zeigten nicht an.	

Der summarische Mittelwert der 42 Fälle betrug 18,2 %. Er zeigt also keine wesentliche Abweichung von dem unter β angeführten Mittelwert, der etwa der Hälfte der Fälle entspricht.

Von den Verdünnungen (10^{-1} , 10^{-3} und 10^{-4}) waren 54 Proben auswertbar, mit folgendem prozentualen Ergebnis für die Streifen, wieder unter Bezugnahme auf die Zahl der Colikolonien auf Gassneragar:

α	In 9 Fällen:	203,6 % (Mittelwert)
β	In 24 Fällen:	20,2 % (Mittelwert)
γ	In 21 Fällen war die Gassnerplatte nicht bewachsen, während auf den Streifen 15 Kolonien im arithmetischen Mittel (Grenzwert 1 und 91) ausgezählt werden konnten.	

Als summarischer Mittelwert konnte eine 25 %ige Anzeige errechnet werden. Das ergibt ebenfalls eine annähernde Übereinstimmung mit dem Mittelwert der grössten der angeführten Gruppen von 24 Fällen.

Daraus lässt sich ersehen:

- a) Im allgemeinen zeigten die Bacto-strips sehr viel weniger Colikolonien an als die Platte (18,2 % und 25 %), andererseits fällt die enorm hohe Keimzahl bei einem Teil der Fälle auf.
 - b) Die Verdünnungen zeigten eine etwas grössere Schwankungsbreite hinsichtlich der Keimzahl als die unverdünnten Harnproben.
 - c) Es konnte ausserdem beobachtet werden, dass bei verhältnismässig kleinen Colikeimzahlen die Anzeige auf den Streifen am genauesten erfolgt.
2. Tabelle III soll einen Überblick geben über das Verhältnis der Plattenbefunde zu den mit der Bacto-strip-Methode erhaltenen Ergebnisse bei einer Gesamtzahl von 212 untersuchten Harnproben.
- Auf der Abszisse des Achsenkreuzes sind die mit Hilfe des Plattenkulturverfahrens ermittelten Ergebnisse eingetragen, auf der Ordinate die Resultate des Papierstreifenverfahrens, und zwar abgestuft nach dem Auswertungsbefund (++++, +++, ++, + und (+), Einzelkolonien bzw. negativer Keimbefund). Zu jeder Bewertungsstufe des Plattenkulturbefundes kann auf diese Weise die Zahl der Fälle der als dazugehörig ermittelten Bacto-strip-Ergebnisse abgelesen werden und umgekehrt. Ausserdem wurde für jeden auf der Abszisse eingetragenen Plattenbefund noch eine grobe Unterteilung der auf Nähragar und Gassneragar gewachsenen Keime getroffen in: vorwiegend oder allein

TABELLE III

Streifen	Platte										Kolonien (< 100)			
	0	1 ^a	2	3	4	5	6	7 ^c	8	9	10	11	12	13
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kolonien	1 ^b	0	1	1 ^b	2	1	4	2	6	21	8	20	13	13
+ u. (+)	2 ^b	0	10	0	1	3	0	0	1	2	0	0	0	0
++	4	3	7 ^c	2	1	7 ^c	1	1	2	4	0	0	0	0
+++	7	4	4 ^c	3	0	1 ^c	1	1	0	2 ^e	0	1	0	0
++++	22	1	0 ^d	4	1	0	0	0	0	3 ^e	0	0	0	0
	++++											Kolonien (< 100)		
												++		
												dgl.		

vorwiegend
oder ausschl.
andere Keime
Verhältnis 1/1
vorwiegend
oder ausschl.
E. coli oder
A. aerogenes

Coli-Aerogenesbakterien - Coli-Aerogenesbakterien und andere Keime ungefähr im Verhältnis 1 : 1 - ausschliesslich oder vorwiegend andere Keime.

Folgendes ist bemerkenswert:

- ad a) Die Kästchen mit der Bezeichnung "a" weisen diejenigen Fälle auf, in denen ein "echtes Versagen" der Harnstreifen vorliegt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, sind dies insgesamt zwei Fälle, in denen die Bacto-strips keine Verfärbung zeigten, obwohl auf Gassneragar ein Coli-Aerogeneswachstum von +++ und ++ zu verzeichnen war.
 - ad b) Die mit "b" gekennzeichneten Kästchen stellen die Fälle dar, die als "teilweises" Versagen der Streifen bezeichnet werden können. Es sind dies vier Fälle. Zwei mal war eine schwachviolette Verfärbung (+) der Bacto-strips und ein mal Einzelkolonienbildung (350) auf dem Streifen bei einem Plattenwachstum von ++++ nachweisbar und in einem Fall von Einzelkolonienbildung zeigte sich ein Coli-Wachstum von +++ auf Gassneragar.
 - ad c) Die mit "c" versehenen Kästchen veranschaulichen Fälle mit "unspezifischer" Reaktion der Bacto-strips, d.h. deutlicher Rotfärbung der Streifen (++ und +++) bei fehlendem oder sehr geringem Wachstum von Coli- oder Aerogenesbakterien auf der Gassnerplatte. Die Artzugehörigkeit der Keime, die ebenfalls zu einer TTC-Reduktion führten, ist aus Tab. VI ersichtlich.
 - ad d) Eine tiefviolettrote Verfärbung (++++) ohne gleichzeitiges ++++ Wachstum von Coli-Aerogenesbakterien auf Gassneragar konnte in keinem Falle festgestellt werden (d).
 - ad e) Fünf mal zeigten die Streifen eine +++ bzw. ++++ Rotfärbung, während auf der Platte Coli-Aerogeneskolonien (100) auszählbar waren.
3. Die Auswertung der 106 mit Milchstreifen untersuchten Harnproben ergab im Vergleich echte Versager in neun Fällen (= 8,4 %) und teilweises Versagen, d.h. schwache Verfärbung des Streifens oder Bil-

derung vereinzelter Kolonien bei gleichzeitigem Coli-Aerogenestiter von +++ bzw. ++++ in zwölf Fällen (= 11,3 %).

In sechs Fällen (= 5,7 %) wurde eine schwache allgemeine Rotfärbung der weissen Streifen bei negativem Keimbefund beobachtet. Die restlichen 79 Fälle (= 74,5 %) zeigten ungefähre Übereinstimmung zwischen Streifen- und Plattenbefund, wovon 45 mal beide ein negative Ergebnis aufwiesen.

4. Anzeige in den Verdünnungen.

Von 73 Harnproben, die eine positive Griess'sche Reaktion zeigten, wurden je zwei Verdünnungsreihen angelegt und mit Harnstreifen untersucht, ausgenommen zwei Proben von denen nur eine Verdünnung gemacht wurde.

Im einzelnen: 18 Proben in der Verdünnung 10^{-1}
 73 Proben in der Verdünnung 10^{-3}
 53 Proben in der Verdünnung 10^{-4} .

Die Zahl der Fälle, bei denen in den Verdünnungen kein Wachstum auf Platten oder streifen mehr beobachtet werden konnte, ist in nachstehender Tabelle zusammengestellt im Vergleich zu den Plattenbefunden der entsprechenden unverdünnten Harnproben. Dabei wurde nur das jeweilige ermittelte Keimwachstum angegeben und auf eine Differenzierung in Coli-Aerogenesbakterien und die übrigen Keime verzichtet.

Die Unterschiede zwischen beiden Verfahren sind demnach nur gering. Bei einem kleinen Prozentsatz der Fälle zeigten die Streifen noch an, obgleich auf Gassneragar bereits kein Keimwachstum mehr nachweisbar war.

TABELLE IV

Wachstum auf den Platten unverdünnt	Verdünnungen					
	10^{-1}		10^{-3}		10^{-4}	
	Bacto- strips	Gassner- agar	Bacto- strips	Gassner- agar	Bacto- strips	Gassner- agar
Kolonien	1	3	3	2	0	0
++	0	2	3	4	1	1
+++	1	1	6	3	3	3
++++	0	1	11	17	20	25
Summe	2	7	23	26	24	29

5. Versuche mit künstlich beimpften Harnproben.

In 64 Versuchen wurden filtersterilisierte Harne künstlich mit kleinen Keimengen von verschiedenen Bakterienstämmen infiziert. Diese Proben wurden dann auf dieselbe Weise wie die übrigen Harne vergleichend mit der Bacto-strip-Methode und dem Plattenkulturverfahren geprüft. 40 Harne wurden dabei nur mit einer Keimart beimpft, die 24 restlichen Proben mit mehreren Keimarten. Tab. V gibt Aufschluss darüber, welche Keimarten im einzelnen eingeimpft wurden.

Aus der Aufstellung (V) geht hervor:

- Dyspepsiecolistämme zeigen schwächer an, als die übrigen Stämme der Coli-Aerogenesgruppe.
- Aerobacter aerogenes zeichnet sich durch besonders gutes Reduktionsvermögen gegenüber TTC aus und gibt relativ die beste quantitative Übereinstimmung mit dem Plattenkulturverfahren.

- c) Hefen, Coryne- und Flavobakterien zeigen nicht auf den Bacto-strips an.
- d) Weiter konnte die Feststellung gemacht werden, dass *Proteus vulgaris* und *Streptococcus faecalis* ebenfalls einen Farbumschlag des Indikators bewirken, dessen orangeroter Farbton sich jedoch deutlich von der violettroten Coli-Aerogenesfarbe unterscheiden lässt. Bei Mischinfektionen von *E. coli* mit diesen Keimarten konnte gleichfalls, ausser bei Überwiegen der Colibakterien, dieser gelbrote Farbeinschlag festgestellt werden.

Verdünnungen wurden von insgesamt elf künstlich infizierten Harnproben angelegt. Die unverdünnten Harne dieser elf Proben enthielten in drei Fällen ausschliesslich Coli- oder Aerogenesbakterien, vier mal *Proteus vulgaris* oder Mischfloren von *Proteus vulgaris* mit Colibakterien und vier mal *Dyspepsiecoli*.

Es wurden: 5 Proben im Verhältnis 1 : 1000
 11 Proben im Verhältnis 1 : 100.000 und
 6 Proben im Verhältnis 1 : 500.000 verdünnt.

Dabei konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- a) *Aerobacter aerogenes* bildete auch hierbei die farbkräftigsten und relativ am besten auszählbaren Kolonien. Dies konnte auch bei den übrigen Versuchen festgestellt werden.
- b) *Proteus vulgaris* entwickelte sich auf den Bacto-strips in Form von hellroten, zum Teil ausschwärmenden Kolonien. Bei Mischflora mit Colibakterien konnten beide deutlich voneinander unterschieden und gesondert ausgezählt werden. Auch dies bestätigte sich mehrmals in den Versuchen mit den Harnen aus Poliklinik und Urologischer Klinik und zwar nicht allein für *Proteus vulgaris* sondern auch für *Streptococcus faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa*.
- c) *Dyspepsiecoli* zeigten in den Verdünnungen verwaschene, unscharf begrenzte Kolonien mit grossen Höfen, die sich kaum voneinander abgrenzen liessen.

TABELLE V

Beimpfte Keimarten	Summe	übereinstimmendes Ergebnis von Strei- fen und Platte	geringe Anzeige des Strei- fens im Verhältnis zur Platte	keine Anzeige des Streifens
a) eine Keimart				
<i>E. coli</i> ⁺⁾	5	2	3	0
<i>E. coli</i>	18	16	2	0
<i>A. aerogenes</i>	5	5	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	6	0	5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	0	2	0
<i>Staphylococcus pyogenes aureus</i>	2	0	0	2
Hefen	1	0	0	1
b) mehrere Keimarten				
<i>E. coli</i> - <i>A. aerogenes</i>	4	4	0	0
<i>E. coli</i> - <i>Proteus vulgaris</i>	4	3	1	0
<i>E. coli</i> - <i>Streptococcus faecalis</i>	1	0	0	1
<i>E. coli</i> - <i>Coryne</i> und <i>Flavobakterien</i>	1	1	0	0
<i>Proteus vulgaris</i> - <i>A. aerogenes</i>	5	3	2	0
<i>Prot. volg.</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	0
<i>Proteus vulgaris</i> - <i>Strept. faecalis</i>	1	0	1	0
<i>E. coli</i> - <i>Prot. vulg.</i> - <i>A. aerogenes</i>	3	2	1	0
<i>E. coli</i> - <i>Prot. vulg.</i> - <i>Strept. faec.</i>	1	0	1	0
<i>Coryne-</i> und <i>Flavobakterien</i>	3	0	0	3

⁺⁾ bekannte Dyspepsiestämme:

026, 0111, 055

III. ERGEBNISSE DER GRIESS'SCHEN PROBE IM VERGLEICH MIT DEM PLATTENKULTURVERFAHREN

1. Die Griess'sche Probe war von insgesamt 437 untersuchten Harnproben aus der Poliklinik und urologischen Klinik

a) 159 mal positiv und

b) 268 mal negativ.

ad a) Von den 169 Griesspositiven Proben waren 37 (= 21,9 % bzw. 8,5 % bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle) "unspezifisch" positiv, d. h. es wuchsen auf den Platten;

10 mal *Proteus vulgaris*

6 mal *Coryne-* und *Flavobakterien*

6 mal 1-4 *E. coli*/ml

3 mal *Pseudomonas aeruginosa*

2 mal Mischflora von *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas aeruginosa*

2 mal Streptokokken und

8 mal waren die Platten nicht bewachsen.

ad b) 24 mal von den 268 Griessnegativen Proben (= 9 % oder bezogen auf 437 = 5,5 %) war der auf Gassneragar ermittelte Coli- (*Aerogenes*) -titer:

+++ (in 13 Fällen) und

++++ (in 11 Fällen).

In 99 Fällen waren auch die Platten nicht bewachsen.

74 mal konnten Coli- (*Aerogenes*) keimwerte unter +++ nachgewiesen werden und in den restlichen Fällen andere Keime oder Mischfloren.

2. Bei positivem Bakterienbefund im Sediment wurde auch in der Klinik die Nitratreduktionsprobe gemacht. So konnten in 196 Fällen Vergleiche zwischen den Resultaten der Klinik und den eigenen Ergebnissen angestellt werden.

Dabei wurde in 150 Fällen (= 76,5 %) eine Übereinstimmung beobachtet und zwar wurde 53 mal gemeinsam ein positiver Ausfall der Reaktion festgestellt (nicht immer eine Übereinstimmung hinsichtlich der Intensität der Reaktion!) und 97 mal war die Griess'sche Probe in der Klinik und bei der eigenen Durchführung des Testes negativ.

Folgende Abweichungen wurden registriert:

- a) 29 mal (= 14,8 %) verlief die Nitratreduktionsprobe in der Klinik positiv und bei der eigenen Durchführung negativ.
- b) 17 mal (= 8,4 %) war die Griess'sche Reaktion umgekehrt in der Klinik negativ und bei der eigenen Durchführung positiv.

IV. DIE BAKTERIENBEFUNDE IM HARNSSEDIMENT IN RELATION ZU DEN ERGEBNISSEN DER QUANTITATIVEN KEIMAUSWERTUNG IM PLATTENKULTURVERFAHREN

Es lagen 357 Harnsedimentbefunde aus der Poliklinik zur vergleichenden Bewertung vor, wobei sich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle, nämlich 219, (= 61,3 %) der Bakterienbefund im Sediment annähernd mit der im Plattenkulturverfahren ermittelten Titerhöhe deckte.

Die nähere Aufgliederung der Fälle ergab zu 94 +++ und ++++ Plattenbefunden 72 mal einen entsprechenden Sedimentbefund, dagegen wurde in 91 Fällen nur ein geringer Bakterienbefund von ++, +, (+) im Sediment erhoben, dem 69 mal ein ebensolches Plattenwachstum entsprach.

56 mal konnten weder auf den Platten, noch mikroskopisch im Sediment Bakterien nachgewiesen werden.

Folgende Unterschiede waren festzustellen:

- a) In 105 Fällen (= 29,4 %) wurde das Sediment bakteriennegativ befundet bei gleichzeitigem positiven Keimnachweis auf Agar.

TABELLE VI Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen

Nachgewiesene Keimarten	Zahl der Hare	Angewendete Methoden	Wachstum bzw. Verfärbung	
			stark positiv	schwach positiv negativ
<i>Escherichia coli</i> oder <i>Aerobacter aerogenes</i> allein	58	Plattenkulturverfahren;	36	22 0
		Bacto-strip-Methode;	33	23 2
		Griess'sche Probe;	11	14 33
<i>Escherichia coli</i> oder <i>Aerobacter aerogenes</i> in Mischflora	70	Plattenkulturverfahren;	24	46 0
		Bacto-strip-Methode;	17	51 12
		Griess'sche Probe;	9	16 45
<i>Proteus vulgaris</i> allein	18	Plattenkulturverfahren;	17	1 0
		Bacto-strip-Methode;	12	6 0
		Griess'sche Probe;	3	3 12
<i>Proteus vulgaris</i> in Mischflora	5	Plattenkulturverfahren;	5	0 0
		Bacto-strip-Methode;	3	2 0
		Griess'sche Probe;	0	3 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> allein	2	Plattenkulturverfahren;	2	0 0
		Bacto-strip-Methode;	1	1 0
		Griess'sche Probe;	0	2 0
<i>Streptococcus faecalis</i> allein	3	Plattenkulturverfahren;	1	2 0
		Bacto-strip-Methode;	0	2 1
		Griess'sche Probe;	1	1 1
<i>Staphylococcus pyogenes</i> allein	1	Plattenkulturverfahren;	1	0 0
		Bacto-strip-Methode;	0	0 1
		Griess'sche Probe;	1	0 0
Keine Keime	29	Plattenkulturverfahren;	0	0 29
		Bacto-strip-Methode;	0	1 (13) 28
		Griess'sche Probe;	1	2 26

Anm.: ++++ und +++ = stark positive Verfärbung bzw. Wachstum

++, + und (+) = schwach positive Verfärbung bzw. Wachstum

Im einzelnen war das Plattenwachstum in diesen Fällen:

5 mal ++++
 14 mal +++
 18 mal ++
 4 mal +
 64 mal Kolonien

- b) Andererseits wurde in 33 Fällen (= 9,3 %) ein positiver Bakterienbefund im Sediment erhoben, obwohl die Platten kein Wachstum zeigten.

Der beobachtete Bakterienbefund betrug im einzelnen:

3 mal ++++
 5 mal +++
 8 mal ++
 7 mal + und
 10 mal (+)

V. VERGLEICHENDE ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER VERSCHIEDENEN ANGEWANDTEN METHODEN (siehe Tab. VI)

1. Eine Übereinstimmung von Nitratreduktions- und Bacto-strip-Methode kann in 51,6 % der Fälle festgestellt werden.
2. Bei *Proteus* in Reinkultur und in Mischflora, ferner bei *Pseudomonas aeruginosa* zeigten die Streifen in jedem Falle eine Verfärbung, während die Griess'sche Probe teilweise positiv und teilweise negativ ausfiel.
3. Von drei Fällen, in denen kulturell *Streptococcus faecalis* nachgewiesen werden konnte, waren beide Schnellteste in zwei Fällen positiv und einmal negativ.
4. Bei einer Harnprobe, bei der die kulturelle Züchtung *Staphylococcus pyogenes* ergab, wurde der Streifen nicht verfärbt, die Nitratreduktionsprobe fiel dagegen stark positiv aus.

5. In 12 von den in der untersten Spalte der Tabelle unter "Bacto-strip-Methode" angegebenen 13 Fällen waren im Durchschnitt acht Kolonien auszählbar, was noch innerhalb der Fehlergrenze liegen dürfte und deshalb als übereinstimmend negatives Resultat gewertet wurde.

Die Gruppe der Coryne- und Flavobakterien, die häufig als Verunreinigungskeime des Harns anzutreffen sind, wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

2) DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Für die Fragestellung, welche Methoden in der Harndiagnostik brauchbar sind, und welche mit guter Begründung als unzuverlässig oder überflüssig entbehrt werden können, spielen vom Standpunkt der Klinik auf folgende Gesichtspunkte eine Rolle:

1. Die Leistungsfähigkeit hinsichtlich der quantitativen Anzeige.
2. Die Spezifität des Verfahrens für die Erregerdiagnostik.
3. Die Möglichkeit, die Methode ohne besonderen Aufwand rasch durchzuführen.

ad 1) In Übereinstimmung mit BORNEFF und FROBEL (5) konnte festgestellt werden, dass die Bacto-strips im Durchschnitt nur einen verhältnismässig geringen Prozentsatz der Colikeimzahl auf Agar anzeigen, nämlich ca. 18 % bei unverdünnten Harnen und 25 % bei den Verdünnungen. Die Mittelwertberechnungen der genannten Autoren schwanken im Vergleich nur zwischen einem etwas höheren und einem etwas niedrigerem Wert (46 % und 1 - 10 %). Als mögliche Gründe für diese geringe prozentuale Anzeige können Unterschiede in der Zusammensetzung der Tetrazoliums Salze und weiterhin die wegen der Forderung einer möglichst grossen Selektivität nicht völlig zu verwirklichende Ausschaltung der wachstumshemmenden Wirkung des TTC angeführt werden, ferner eine geringere Saugfähigkeit der Bacto-strips als sie von FÖRG angegeben wurde (5). Daneben muss in Betracht gezogen werden, dass bei einem Schnellverfahren

ren langsamer wachsende Keime mit etwas reduzierter Stoffwechselleistung nicht mehr anzeigen werden, sich auf dem Agar dagegen infolge der längeren Bebrütungszeit noch zu sichtbaren Kolonien entwickeln können (32). Hervorzuheben ist, dass bei sehr kleinen Keimzahlen eine besonders gute quantitative Anzeige der Streifen beobachtet werden konnte, bei höheren Keimzahlen dagegen war die zahlenmässige Anzeige geringer; ähnliche Beobachtungen machte auch RITTER (28).

Die Schwankungsbreite der auszählbaren Coli- bzw. Aerogeneskolonien in einem Teil der Fälle erscheint mit bis zu 203 % der auf Gassneragar gefundenen Colikeimzahl sehr beträchtlich (s. a. 5). Wegen dieser grossen Variationsbreite ist es auch nicht möglich, ein lineares, d. h. von vornherein auf eine niedrigere Zahlenordnung eingestelltes Wertverhältnis anzugeben. Die Ursache dafür dürfte vorwiegend in der inhomogenen Keimverteilung liegen, besonders bei Harnen die reichlich organische oder anorganische Formbestandteile enthalten (28), während in den Verdünnungen wohl hauptsächlich die Verminderung der Keimzahlen eine Rolle spielt (5, 28). Zum anderen zeigen auch die Colikeimzahlen auf Agar grosse Schwankungen; sie werden von BORNEFF grössenordnungsmässig sogar als fast gleich hoch mit den Schwankungen der durch das Bacto-strip-Verfahren zu ermittelnden Keimzahlen angegeben.

Betrachtet man trotz dieser Diskrepanz das Bacto-strip-Verfahren als ausreichend genau, so können die günstigen Ergebnisse anderer Autoren bestätigt werden (4, 12, 13, 37). Die Zahl der "echten Versager" war bei den eigenen Versuchen ebenfalls sehr niedrig. Sie betrug nur 0,94 %, und in 1,9 % der untersuchten Harnproben war eine vergleichsweise mit den Standardnährmedien sehr geringe quantitative Anzeige der Harnstreifen festzustellen, welche keine verwertbare Aussage mehr zuließ. Mit Ausnahme dieser Fälle konnte bei hohem Colititer des unverdünnten Harns (++++ und +++ auf der Platte) und klinisch gesichertem Vorliegen einer Harnwegsinfektion immer eine kräftige rotviolette Verfärbung der Bacto-strips beobachtet werden. Umgekehrt wurden auszählbare Kolonien auf den Streifen nur dann erhalten, wenn auch der Coligehalt des unverdünnten Harns auf Grund des Befundes der Vergleichsmethode niedrig lag, und noch als mögliche Verunreinigung aufgefasst werden konnte (24, 25, 28). Dass ein neutraler bis leicht alkalischer p_{H} -Wert günstigere Bedingungen für die Reduktion des TTC bietet als ein saures Milieu und da-

durch zu besseren quantitativen Ergebnissen führt, war schon wiederholt von verschiedenen Autoren angegeben worden (10, 15, 42) und bestätigte sich in 53 (d. h. mit den entsprechenden untersuchten Verdünnungen 85) eigenen Versuchen in denen Bacto-strips vergleichend in neutralen d. h. auf den p_H -Wert von 7 eingestellten, und unveränderten d. h. sauren Harn, eingehängt wurden. Die von vornherein alkalischen Harnproben wurden nicht miteinbezogen. Besonders bei Keimzahlen, die noch abzählbare Einzelkolonien ergaben, war in der Mehrzahl der Fälle eine bessere Anzeige der mit neutralem Harn geprüften Streifen zu beobachten. Bei höherem Colititer mit totaler Verfärbung der Bacto-strips waren die Unterschiede weniger deutlich ausgeprägt und es konnten in einem relativ hohen Prozentsatz übereinstimmende Ergebnisse festgestellt werden. Dabei muss natürlich berücksichtigt werden, dass bei einem Coligehalt, der nur mehr eine grobe Schätzung der Keimwerte auf den Platten und ungefähre Abstufung der Farbintensität auf den Streifen zulässt, eine so feine Differenzierung nicht möglich ist. Zusammengefasst kann jedoch gesagt werden, dass die Einstellung des p_H -Wertes bessere Resultate liefert, welche auch die dadurch etwas umständlichere Handhabung des Verfahrens rechtfertigen.

Bei den Versuchen mit den künstlich infizierten Harnen fiel auf, dass Dyspepsiecoli-Harne das TTC schlecht reduzierten und demgemäss die Bacto-strips nur schwach verfärbten. In den Verdünnungen zeigten die eingepfropften Dyspepsiecolistämme unscharf begrenzte Kolonien mit grossen Höfen. Vielleicht liegt hier eine besonders ausgeprägte ektoenzymatische Wirkung vor, wie dies von BECK (4) für manche der von ihm geprüften Keime beschrieben wurde.

Da die Griess'sche Probe nur in der einfachen Form durchgeführt wurde, d. h. durch blosse Überschichtung des Harns mit dem Reagens und Ablesen der Verfärbung nach kurzem Durchschütteln, können keine quantitativen Aussagen gemacht werden, wie dies bei längerer Bebrütung möglich ist, indem aus dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer Rotfärbung Rückschlüsse auf die Zahl der vorhandenen Colikeime gezogen werden (5, 22) deren Grössenordnung jeweils experimentell ermittelt wurde.

BORNEFF und FROBEL errechneten als Grenzzahl, bei der eben noch eine sichtbare Nitritbildung bei sofortiger Durchführung der Reaktion auftritt, zehn Millionen Colikeime/ml. Dagegen waren unter den Griesspositiven

Proben des eigenen Materials zwölf Fälle, in denen die Gassnerplatte 60 - 600 Colikolonien/ml anzeigte. Möglicherweise ist dies auf Verunreinigungen des Harns durch Nitrit zurückzuführen, vielleicht sind auch andere reduzierende Substanzen im Harn dafür verantwortlich zu machen. Diese Erklärung dürfte wahrscheinlich auch für diejenigen Fälle zutreffen, bei denen die Griess'sche Probe positiv war, ohne dass auf den verwendeten Standardnährmedien überhaupt Keime nachgewiesen werden konnten. Die Feststellung, dass bei den vergleichenden Betrachtungen mit den Ergebnissen der Griess'schen Reaktion in der Poliklinik oft eine Differenz gefunden wurde derart, dass die Nitratreduktionsprobe in der Klinik positiv war und bei der eigenen Ausführung negativ, kann wohl dahin ausgelegt werden, dass das Nitrat in der Zwischenzeit völlig zu N_2 abgebaut worden war (31, 40). Der umgekehrte Fall, nämlich ein negativer Ausfall der Nitratprobe in der Klinik, und eine positive Reaktion bei der eigenen Untersuchung könnte durch im Harn enthaltene nitritbildende Keime verursacht sein, die sich in der Zwischenzeit vermehrt haben. Die Zahl der Versager ist bei der direkten Form der Griess'schen Probe verhältnismässig hoch. Wie aus Tabelle V ersichtlich, zeigte die Nitratreduktionsprobe in 25 Fällen (= 13,4 %) ein negatives Ergebnis bei gleichzeitigem starken Wachstum (++++ und +++) von Coli-Aerogenesbakterien auf Gassneragar.

Eine umfassende Zusammenstellung der Fehlermöglichkeiten, welche eine quantitative Auswertung des Bakteriengehalts im Sediment in sich birgt, die ja gewöhnlich durch eine ungefähre Schätzung der pro Gesichtsfeld mikroskopisch feststellbaren Keime erfolgt und demgemäss sehr subjektiven Massstäben unterworfen ist, wurde in einer kürzlich erschienenen Abhandlung von WINTER und KNAUTH gegeben (41). Es ist immerhin beachtlich, dass in 19 Fällen bei ++++ und +++ fach positivem Kulturbefund keine Keime im Sediment gesehen wurden, obwohl diese Keimzahlen in einer Grössenordnung liegen, die noch einer mikroskopischen Erfassung zugänglich sein müsste. Während für manche pathologischen Harnbestandteile, z.B. Epithelien, eine Anreicherung im Sediment wünschenswert erscheint, um sie überhaupt zu erfassen, wurde für die quantitative Beurteilung einer Bakteriurie wegen der Unzuverlässigkeit der Sedimentbefunde neuerdings mehrfach eine mikroskopische Untersuchung des unzentrierten Harns gefordert (1, 23, 38). Es empfiehlt sich ganz besonders bei sehr salzhaltigen Harnen, Versuche mit einer derartigen Modifizie-

rung der Bakterienbestimmung haben ergeben, dass das Auftreten einiger Keime im Gesichtsfeld im Phasenkontrastverfahren bei 800-facher Vergrößerung einem Keimtiter von über 100.000 Keimen pro ml Harn im Plattenverfahren entspricht (26, s. a. 6, 14, 30). Diese Zahl liegt ungefähr in der Größenordnung die von SANFORD und Mitarbeitern (30) als kritischer Grenzwert zwischen physiologischer und pathologischer Keimausscheidung ermittelt wurde.

Der entgegengesetzte Fall, nämlich dass in der Klinik Bakterien im Sediment festgestellt wurden, während die Kulturen kein Wachstum zeigten, kam 33 mal vor. Dies beweist, dass es im Sediment nicht immer ohne weiteres möglich ist, lebende von toten Organismen oder gar anorganischen Keimbestandteilen zu unterscheiden (28).

ad 2) Entgegen den Feststellungen anderer Autoren (5, 10) konnten häufig "unspezifisch" positive Reaktionen, d. h. eine durch andere als coliforme Bakterien hervorgerufene Reduktion des TTC auf den Streifen beobachtet werden. Auffallend war, dass bei einer auf $p_H = 7$ eingestellten Wasserstoffionenkonzentration diese positiven Fehlergebnisse öfter auftraten als bei den mit sauren Harn getränkten Vergleichsstreifen. Da beide Streifen den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen wurden, d. h. beide während eines Zeitraums von zwölf Stunden bei Zimmertemperatur und dann im Brutschrank aufbewahrt wurden, dürfte auch eine Überbrütung als Ursache auszuschliessen sein, welche wiederholt als ein die Entwicklung unerwünschter Keime fördernder Faktor beschrieben wurde (4, 28).

Bei einem Vergleich der Anzahl "unspezifisch positiver" Ergebnisse der Griess'schen Probe und der Bacto-strips (s. a. Tabelle VI) war der Prozentsatz der Streifen mit nicht spezifischer Anzeige sogar etwa doppelt so gross. Während z. B. *Proteus vulgaris* die Nitratreduktion in einem Teil der Fälle durchführte, in einem anderen jedoch nicht, zeigten die Streifen fast ausnahmslos an. Dasselbe gilt auch für *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus faecalis* (3), dagegen verfärbten Staphylokokken sowie Coryne- und Flavobakterien, welche letztere häufig als Verunreinigungskeime des Harns anzutreffen sind, den Streifen nicht. Weiter konnte die Beobachtung gemacht werden, dass diese Keime - sowohl bei den künstlichen Beimischungen als auch bei Vorliegen einer Reinkultur in den untersuchten Harnproben der Poliklinik und urologischen Klinik - mit einer orangeroten Farbe anzeigten, die sich deutlich von der violettroten Coli-

Aerogenesfarbe unterscheiden lässt. Die in den Verdünnungen, d. h. bei niedrigen Keimzahlen auftretenden Kolonien sind meist nicht scharf begrenzt sondern zeigen bei *Proteus vulgaris* eine Tendenz zum "Aus-schwärmen" mit Bildung fleckförmiger Höfe. Sie sind auf Grund ihrer Farbe deutlich von den *Coli*-*Aerogenes* kolonien zu unterscheiden bei gleichzeitiger Anzeige auf dem Streifen, so dass die Erkennung einer Mischflora mit *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus faecalis* in den Verdünnungen fast stets möglich ist. Im unverdünnten Harn dagegen - ein hoher Keimtiter vorausgesetzt - dürfte dies nur dann der Fall sein, wenn die beschriebenen Keime über die *Coli*-*Aerogenes*bakterien überwiegen, was dann an einem gelbroten Farbeinschlag zu erkennen ist.

Die Diskussion der Frage, inwieweit auch andere verwandte Organismen der *Coli*-*Aerogenes*gruppe positive Befunde ergeben, d. h. wie weit der Begriff der sogenannten "coliformen Bakterien" zu fassen ist, ist für die Milch- und Wasserwirtschaft von grosser Bedeutung. Für die Harndiagnostik dagegen ist dieses Problem von geringerem Interesse, da es keine therapeutischen Konsequenzen hat, massgebend ist vielmehr allein die Zahl der pathologischen Keime, welche als Erreger von Harnwegsinfektionen in Frage kommen.

ad 3) Ein wesentlicher Vorteil des Bacto-strip-Verfahrens besteht darin, dass es auch in kleineren Laboratorien durchgeführt werden kann; die einzige Vorbedingung ist ein Brutschrank. Die Bebrütungsdauer kann durch zeitweise Aufbewahrung der Streifen bei Zimmertemperatur bis zur Bebrütung beliebig nach den Zeitgegebenheiten ausgerichtet werden; in dringenden Fällen können die Ergebnisse spätestens nach acht Stunden erhalten werden. Das Verfahren ist zudem technisch sehr einfach und kann auch vom Laien erlernt werden. Was die Reaktionsdauer betrifft, so könnte natürlich die Griess'sche Probe als die ideale Schnellmethode schlechthin bezeichnet werden, wäre nicht die Zahl der Versager und Fehlergebnisse so gross. Diese Mängel können zwar einigermaßen ausgeschaltet werden durch Zusatz spezifischer Inhibitoren und längere Bebrütung (5, 22), was dann jedoch den Nachteil einer recht umständlichen Handhabung hat.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich nachstehende Schlussfolgerungen ziehen:

- 1) Die Bakterienbestimmung aus dem Harnsediment ist sehr unzuverlässig und sollte besser durch die mikroskopische Untersuchung einer unzentrifugierten Harnprobe ersetzt werden. Es ist empfehlenswert, dabei schon eine qualitative Vorsortierung der Keime in Stäbchen und Kokken zu treffen, wie dies bereits an manchen Kliniken üblich ist. Eventuell kann zur Schnelldiagnostik auch zwischen Streptokokken einerseits und Proteus- und Pseudomonasbakterien andererseits unterscheiden werden, da diese Keime auf den Streifen mit einer orangefarbenen Farbe anzeigen.
- 2) Die Griess'sche Probe ist wegen ihrer Unzuverlässigkeit entbehrlich.
- 3) Die Bacto-strip-Methode kann unter bestimmten Vorbehalten in den Untersuchungsgang der Harn diagnostik aufgenommen werden.

Der Forderung des Therapeuten nach einer sofortigen und zugleich gezielten Behandlung wird das Bacto-strip-Verfahren bis jetzt in zuverlässiger Weise nur für die Gruppe der Coli-Aerogenesbakterien gerecht, welche jedoch die häufigsten Erreger bei Infektionen der Harnwege darstellen. Für diese Escherichia- und Aerobacterkeime liegen auch bereits brauchbare Ergebnisse über eine Sensibilitätsprüfung mit Sulfonamid- und Antibioticatestblättchen vor, welche auf die Bacto-strips aufgelegt werden können. Mit Hilfe der zusätzlichen Heranziehung einer mikroskopischen Untersuchung des unzentrifugierten Harns ist auch die Schnell diagnose von Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa und Streptococcus faecalis als orientierende Massnahme zu vertreten. Solange jedoch noch keine spezifischen Streifen auch für andere Keimarten vorliegen, die als Infektionserreger in Betracht kommen, behaupten die alten Kulturverfahren weiterhin ihren Platz in der Diagnostik und es erscheint vorläufig immer noch zweckmässig, in jedem Falle einer akuten Harnwegsinfektion, wenn möglich, eine Parallelprobe zur Sicherung der Diagnose an ein bakteriologisches Institut einzusenden.

Das eigentliche Anwendungsgebiet des Bacto-strip-Verfahrens dürfte aber vorzüglich in der Überwachung chronischer Harnwegsinfektionen liegen, da es einen raschen orientierenden Einblick in die quantitativen Verhältnisse gewährt und verhütet, dass das Bestehenbleiben einer Restbakteriurie mit ihren oft so verhängnisvollen Spätfolgen übersehen wird. Es ist dabei immer von Vorteil, auch eine Verdünnung anzulegen. Sie ermöglicht einerseits eine bessere Unterscheidungsmöglichkeit der auf den Bacto-

strips orangerot anzeigenden Keimarten gegenüber den Coli-Aerogenes-bakterien bei Vorliegen einer Mischinfektion, andererseits erlaubt sie eine bessere Beurteilung der quantitativen Verhältnisse bei starker bakterieller Verunreinigung des Harns.

Am Ende der Behandlung solcher chronischer Infektionen dürfte freilich auch hier ein abschliessender Plattentest angebracht sein; eventuell auch einmal in der Zwischenzeit um nicht einen etwaigen Erregerwechsel zu übersehen.

E) Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Schwierigkeit in der bakteriologischen Diagnostik von Harnwegsinfektionen liess es angezeigt erscheinen, eine neue Methode auszutesten. Das Prinzip dieses Bacto-strip-Verfahrens beruht auf dem Nachweis coliformer Bakterien in Kolonieform mittels eines speziellen Papierstreifens als Träger von Nährsubstrat und Indikator.

Zur Erprobung der Leistungsfähigkeit der Methoden wurden folgende Vergleichsuntersuchungen durchgeführt:

das Plattenkulturverfahren,
die Griess'sche Probe und
die mikroskopische Untersuchung des Sediments.

Die Art ihrer Durchführung wurde beschrieben. Auf Grund der Versuche kann folgendes herausgestellt werden.

1. Es zeigte sich, dass die quantitative Anzeige der Bacto-strips im Durchschnitt wesentlich geringer ist als die des Plattenkulturverfahrens. Ein konstantes Verhältnis der Differenz beider Werte konnte jedoch nicht ermittelt werden, wobei in Rechnung gestellt werden muss, dass beide Verfahren biologische Tests sind und daher naturgemäss gewissen Schwankungen unterliegen. Bei hohen Verdünnungen war die zahlenmässige Anzeige etwas besser als bei niederen; bei sehr hohem Colititer des Harns konnte mit wenigen Ausnahmen immer eine kräftige violettrote Verfärbung des Streifens beobachtet werden. Bezüglich der Spezifität des Verfahrens ist hervorzuheben, dass in keinem Falle eine dunkelviolettröte Verfärbung des Streifens zu verzeichnen war ohne gleichzeitiges starkes Wachstum von Coli-Aerogenesbakterien auf Gassneragar. Es konnte allerdings durch die Untersuchung festgestellt werden, dass neben den Bakterien der Coli-Aerogenesgruppe auch *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa* einen Farbumschlag des Indikators bewirken, der sich jedoch durch seinen orangeroten Ton deutlich von der tiefroten Colifarbe

unterscheiden lässt. Die übrigen Keime des Untersuchungsmaterials verfärbten den Streifen nicht.

Eine Vergleichsuntersuchung zwischen Streifen die mit unverändertem, d. h. meist saurem Harn, und solchen, die mit auf $p_H = 7$ eingestellten Harn beimpft wurden, ergab bei letzterem Vorgehen günstigere Ergebnisse.

2. Sowohl bei der Griess'schen Probe als auch bei dem Bacto-strip-Verfahren wurden positive Befunde erhoben, auch wenn im Plattenkulturverfahren keine Keime der Coli-Aerogenes-Gruppe nachweisbar waren. Während sich jedoch die Verfärbung der Bacto-strips in diesen Fällen immer auf einen der obengenannten Infektionserreger (*Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) zurückführen liess, konnten für den positiven Ausfall der Griess'schen Probe ohne Vorliegen einer Coli-Aerogenesflora keine speziellen Ursachen gefunden werden.
3. Die Sedimentuntersuchung ist gleichfalls mit zahlreichen Mängeln behaftet, da, besonders bei starker Anreicherung anderer Harnbestandteile im Sediment, die Bakterien nicht sicher davon abgetrennt und noch weniger quantitativ bestimmt werden können. Es wurde deshalb vorgeschlagen, eine Untersuchung des unzentrifugierten Harns vorzunehmen.
4. Die Brauchbarkeit der Bacto-strip-Methode in der Praxis ist zu bejahen. Sie ist für akute Fälle geeignet, die eine rasche und gezielte Behandlung erforderlich machen und bei denen aus Zeitgründen das Plattenkulturverfahren nicht in Betracht kommt. Die eigentliche Domäne der Bacto-strip-Methode dürfte jedoch in der Überwachung chronischer Harnwegsinfektionen liegen. Es ist zweckmässig, für die Untersuchung des Harns auch eine Verdünnung herzustellen. Dadurch ist einerseits hinsichtlich der Keimzahl eine zuverlässige Aussage möglich, andererseits kann besser zwischen den auf den Streifen orangerot anzeigenden Keimarten gegenüber den tiefroten Coli-Aerogenesbakterien unterschieden werden.

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Addis, J. : Clin. Invest. 2, 309, 1926
2. Arnold, R. : Münch. Med. Wschr. 86, 288, 1943
3. Barnes, E. : J. Gen. Microbiol. 14, 57, 1956
4. Beck, G. : Milchw. 11, 49, 1956
5. Borneff, J. und Frobels, B. :
 Arch. Hyg. 141, 16, 1957
6. Doolittle, L.H. und Cohen, J.R. :
 J. Amer. Med. Ass. 165, 1391, 1957
7. Förg, F.J. : Milchw. Ver. 5, 262, 1955
8. Förg, F.J. : II Latte, 30, 761, 1956
9. Förg, F.J. : Laborat. Pract. 5, 439, 1956
10. Förg, F.J. : Mitt. Geb. Lebensmittelunters. u. Hyg.
 47, 1956
11. Förg, F.J. : Tierärztl. Umsch. S. 294, 1957
12. Futschik, J. : Österr. Milchwirtsch. 11, 70, 1956
13. Gerner, G. und Henning, N. :
 Dtsch. med. Wschr. 81, 1669, 1956
14. Guze, L.B. und Beeson, P.B. :
 New England J. Med. 255, 474, 1956
15. Herter, R. : Tierärztl. Umsch. 11, 339, 1957
16. Jerchel, D. und Kuhn, R. :
 Liebigs Ann. Chem. 255, 200, 1949
17. Kahler, R.L. und Guze, L.B. :
 J. Laborat. Clin. Med. 49, 930, 1957

18. Keller, N.: Dtsch. Med. Wschr. 82, 116, 1957
19. Kisskalt, K.: Arch. Hyg. 130, 73, 1943
20. Klein, H. und Lerche, M.:
Berl. u. Münch. Tierärztl. Wschr. 8, 133,
1955
21. Kraus, H.: Zbl. f. Bakt. 3/4, 168, 1956
22. Lerche, M. und Klein, H.:
Berl. u. Münchn. Tierärztl. Wschr. 13,
197, 1954
23. Linneweh, F.: Dtsch. Med. Wschr. 82, 116, 1957
24. Macdonald, R., Levitin, H., Mallory, K. und Kass, E.:
J. Med. 256, 915, 1957
25. Manion, R.E. und Hall, W.H.:
J. Laborat. Clin. Med. 49, 819, 1957
26. Mehnert, H., Mehnert, B. und Pfeffer, S.:
Dtsch. Med. Wschr. (im Druck)
27. v. Pechmann, H.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2920, 1894
zit. nach Schönberg s. lfd. Nr. 52
28. Ritter, W.: Tierärztl. Umsch. 11, 339, 1957
29. Sachse, H.: Dtsch. Med. Wschr. 82, 1018, 1957
30. Sanford, J.P., Favour, C.B., Mao, F.H. und Harrison, J.H.:
J. Amer. Med. 20, 88, 1956
31. Schaus, R.: J. Amer. Med. Ass. 161, 528, 1956
32. Schlageter, R.: Molkerei- u. Käsereizeitung 14, 1957
33. Schönberg, F.: Lebensmitteltierarzt 8, 52, 1951
34. Schönberg, F.: Lebensmitteltierarzt 4, 137, 1953
35. Schönberg, F.: Lebensmitteltierarzt 4, 176, 1953
36. Schönberg, F. und Kraus, H.:
Arch. Lebensmittelhyg. 7, 132, 1956

37. Seelemann, M. und Wegener, K.-H.:
Milchwissenschaft 11, 51, 1956
38. Stansfield, J.M. und Webb, G.:
Arch. Dis, Childh., London 28, 186, 1953
39. Strauss, Cleronis und Strauss:
Science 108, 113, 1948
40. Thiele, H. und Deckart, H.:
Zschr. Hyg. 129, 75, 1949
41. Winter, K. und Knauth, Th.:
Med. Monatsschr. 3/4, 238, 1957
42. Wundt, W.:
Dtsch. Med. Wschr. 75, 1071, 1950
43. Ziegler, R.:
Med. Klin. H. 6, 152, 1941

Herrn Professor Dr. W. SEITZ bin ich für die
Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Frau Dr. B. MEHNERT und Herrn Dr. H. MEH-
NERT danke ich besonders für jederzeit gewähr-
ten Rat und Unterstützung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 14. Juli 1935 wurde ich als Tochter des Zollrats Franz Pfeffer und seiner Ehefrau Anna, geb. Segl in Passau geboren.

Nach je zweijähriger Volksschulzeit in Berlin und Zenting besuchte ich die Oberrealschule Passau-Niedernburg bis 1950 und dann die Oberrealschule am Anger in München, wo ich im Jahre 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilian-Universität München und legte hier 1956 die medizinische Vorprüfung und 1959 das medizinische Staatsexamen ab.

